

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968-69

N°

518

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Nicole LEROUX
née CLENET

le 30 Juillet 1934 à ANGERS - 49

Diplômée de Pédiatrie

Présentée et soutenue publiquement le

1969

**ÉTUDE CRITIQUE DU TEST MUNK-ANDERSEN
CHEZ LES NOUVEAU-NÉS A OU B DE MERE O**

(Étude portant sur 841 enfants suivis au cours de l'année 1964 par le Service de la Maladie
Hémolytique du Nouveau-Né du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris)

Président : Monsieur le Professeur R. ANDRÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968-69

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Nicole LEROUX
née CLENET

le 30 Juillet 1934 à ANGERS - 49

Diplômée de Pédiatrie

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CRITIQUE DU TEST MUNK-ANDERSEN CHEZ LES NOUVEAU-NÉS A OU B DE MERE O

(Étude portant sur 841 enfants suivis au cours de l'année 1964 par le Service de la Maladie
Hémolytique du Nouveau-Né du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris)

Président : Monsieur le Professeur R. ANDRÉ

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE



ÉTUDE BRITIQUE DU TEST MUNK-ANDERSEN
CHEZ LES NOUVEAU-NÉS A OU 8 DE MERE 0

Thèse présentée par M. le Docteur en Médecine
M. le Docteur en Médecine M. le Docteur en Médecine

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.),
 BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.),
 CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.),
 GAUDARD D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.),
 LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.),
 MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR
 VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.),
 RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.),
 VERNE (J.).

DOYEN.....Georges BROUET

1er ASSESSEUR..Daniel BARGETON

2e. ASSESSEUR..Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie.....	DELMAS (A.)
.....	HUARD (P.)
à titre personnel.....	CABROL (Ch.)
.....	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.....	DELARUE (J.)
à titre personnel.....	NEZELOF (Ch.)
.....	ORCEL (L.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
.....	DESGREZ (P.)
.....	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel.....	CARTIER (P.)
.....	DREYFUS (J.C1.)
Biologie médicale (à titre personnel).....	BOURLIERE (F.)
.....	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale.....	BUGNARD (L.)
.....	DJOURNO (A.)

Biophysique Méeicale	DOGNON (A.)
à titre personnel.....	KELLERSHOHN (L.)
- -	GOUGEROT (L.)
- -	ROUCAYROL (J.Cl.)
Cancérologie expérimentale.....	MATHE (G.)
Génétique fondamentale.....	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie.....	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel.....	RACADOT (J.)
Microbiologie.....	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.....	TOURNIER (P.)
à titre personnel.....	BARBIER (P.)
Parasitologie.....	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.P.)
à titre personnel.....	LOEPER (J.)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J.R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie.....	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel.....	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I° MEDECINE

Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène & Médecine préventive.....	BOYER (J.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical & déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.....	BRUMPT (L.C.)
Pathologie médicale	BUGE A.
- -	BRICAIRE (H.)
- -	CORNET(A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)

Pathologie médicale (à titre personnel).....	AZERAD (E.)
- - - - -	BOUR (H.)
- - - - -	BROCARD (H.)
- - - - -	CAROLI (J.)
- - - - -	FACQUET (J.)
- - - - -	LAMBLING (A.)
- - - - -	LAUNAY (Cl.)
- - - - -	PAYET (M.)
- - - - -	PERRAULT (M.)
- - - - -	SIGUIER (F.)
- - - - -	WORMS (R.)
- - - - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales.....	MAURICE (P.)
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	MARCHE (J.)
CHAIRE DE CLINIQUE :	
Clinique cardiologie (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
- - - (Broussais).....	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
à titre personnel.....	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
à titre personnel.....	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie).....	ANDRE (R.)
- - - - -	BOUSSER (J.)
- - - - -	DREYFUS (B.)

	Bicêtre.....	DEPARIS (M.)
	Broussais.....	MILLIEZ (P.)
	Cochin.....	PEQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M.)
	Pitié.....	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.....	BOUDIN (G.)
	-	CONTE (M.)
	-	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....		JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).		LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).....		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière).....		BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié).....		RAMBERT (P.)
- - (Rothschild).....		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) à titre personnel.....		DEBRAY (Ch.) GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).....		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker).....		HAMBURGER (J.)
à titre personnel.....		RICHET (G.)
- -		CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).....		MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....		MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau).....		BRISSAUD (H.)
à titre personnel.....		LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).....		THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau).....		LAPLANE (R.)
à titre personnel.....		POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....		BROUET (G.)
à titre personnel.....		KREIS (B.)
- -		MEYER (A.)

Clinique de rééducation motrice.....	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie.....	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
à titre personnel.....	FISCHGOLD (H.)
- - - - - -	TUBIANA (M.) CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière).....	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal).....	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
- - - - à titre personnel.....	KUSS (R.) N... RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales.....	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy).....	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)...	REDON (H.)
à titre personnel.....	BREHANT (J.)
Beaujon.....	LORTAT-JACOB (J.L.)
- Cochin.....	BAUMANN (J.) LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
Salpêtrière.....	SICARD (A.)
Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicale(Broussais).	POILLEUX (F.)
- - - (Saint-Louis).	DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin).....	MERLE d'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch).....	PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon).....	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré).....	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
à titre personnel.....	CHIGOT (P.L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec).....	MATHEY (J.)
à titre personnel.....	GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)..	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque).....	LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine).....	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M.)
à titre personnel.....	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin).....	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu).....	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière).....	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin).....	ABOULKER (P.)
- - (Necker).....	COUVELAIRE (R.)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie.....	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique.....	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie.....	CHRISTOL (D.)
-	LE MINOR (L.)
Biochimie médicale.....	CARTIER (P.)
- -	GONNARD (P.)
- -	NORDMANN (J.)

Chirurgie.....	CERBONNET (G.)
Hématologie.....	BESSIS (M.)
-	BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène.....	BLANCHER (G.)
-	CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale.....	CECCAL (P.)
- -	HADENGUE (A.)
- -	FOURNIER (E.)
Médecine générale.....	ÀUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses.....	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU (G.)
Pédiatrie.....	ROSSIER (A.)
Physique médicale.....	COURSAGET (J.)
- -	GREMY (F.)
- -	PELLERIN (P.)
Physiologie.....	DURAND (J.)
-	GIRARD (Fr.)
-	HUGELIN (A.)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie.....	SCHMITT (H.)

D - PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) Pr.s.ch.
------------------------------	----------------------

E - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie.....	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie.....	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie.....	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. LENA (J.)
Conseiller administratif.....	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en chef de la Bibliothèque.	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs.....	Mme FORGET (F.)
-	Melle DUMAITRE (P.)
-	Melle LAURENT (H.)
-	Melle LE NOIR (G.)
Bibliothécaires.....	Mmes CONTET (J.)
-	Melle DUROZOY (M.F.)
-	Melle ROBERGE (D.)
-	Melle LE QUANG LINH (G.)
-	Melle REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

A MES BEAUX-PARENTS.

A MON MARI.

A NOS ENFANTS.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

A Monsieur le Docteur R. ANDRE,
Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris
Directeur du Centre Départemental
de Transfusion Sanguine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a accueillie dans son service
et nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G. DAVID

Maître de conférences Agrégé à la Faculté
Biologiste des Hôpitaux de Paris.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous avons toujours apprécié son extrême gentillesse
et son érudition.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance
de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur F. PINON

A Monsieur le Docteur R. CREGUT

Hémobiologistes des Hôpitaux de Paris.

Qui nous ont guidée avec leur grande compétence
et une égale patience tout au long de ce travail.

En témoignage de notre amicale reconnaissance.

A Madame F. INGRAND

Qui nous a accueillie dans son laboratoire
avec une inoubliable gentillesse attentive,

et à Mesdemoiselles SAUVAGEOT et GOSSET

qui nous ont permis de réaliser
l'étude biologique de ce travail.

A Madame le Docteur Th. BOREAU

et à toute "l'équipe" du Service de la Maladie Hémolytique
et des Ictères du Nouveau-Né

Auprès de qui nous trouvons toujours les meilleurs
conseils et un accueil si amical.

A Monsieur le Docteur R. DELAITRE
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin des Hôpitaux d'Angers
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Il a été notre premier Maître en pédiatrie
et a déterminé par son exemple notre orientation médicale.

Il nous a appris que tout était passionnant,
et nous trouvons toujours auprès de lui les plus
riches enseignements.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur R. ROUCHY

Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux d'Angers
Officier de la Légion d'Honneur.

Il nous a accueillie avec bienveillance
dans le Centre Néo-Natal de son service où nous trouvons
un réel intérêt et un vif plaisir à travailler, et il ne
manque pas de nous faire bénéficier de sa grande expérience.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre admiration et de notre respectueuse gratitude.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur DENOIX

Monsieur le Professeur BOURGEOIS

Monsieur le Docteur PETIT

Monsieur le Professeur LELONG

Monsieur le Professeur THIEFFRY

Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

Monsieur le Professeur LAPLANE

Monsieur le Docteur OMBREDANNE.

En témoignage de respectueuse reconnaissance
pour l'enseignement qu'ils nous ont donné.

ETUDE CRITIQUE DU TEST DE MUNK-ANDERSEN
CHEZ LES NOUVEAU-NES A OU B DE MERE O

(Etude portant sur 841 enfants suivis au cours de l'année 1964
par le Service de la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né
du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de PARIS.)

P L A N

INTRODUCTION.

MATERIEL ET METHODES.

- 1) Matériel à notre disposition.
- 2) Méthodes de surveillance des enfants.
 - a) Surveillance clinique.
 - b) Surveillance biologique.
 - c) Indications thérapeutiques.
- 3) Techniques des examens biologiques.
 - a) Conditions de prélèvement.
 - b) Techniques :
 - Groupe sanguin ABO et facteur Rh standard.
 - Test de Coombs direct.
 - Test de Munk-Andersen.
 - Technique de recherche et de titrage des anticorps immuns anti-A et anti-B.
 - Recherche et évaluation des hémolysines.
 - Dosage de la bilirubinémie.

RESULTATS.

I - Résultats globaux.

II - Etude des corrélations entre le test de Munk-Andersen et les critères cliniques et biologiques.

- A) Corrélations entre le test de Munk-Andersen et les circonstances étiologiques :
 - Sexe.
 - Facteur Rh standard.
 - Mois de naissance.
 - Date de prélèvement.
 - Poids de l'enfant.
- B) Corrélations entre le test de Munk-Andersen et l'intensité du syndrome hémolytique néo-natal :
 - L'ictère.
 - L'anémie.
 - Les autres signes cliniques, la rate.
 - L'exsanguino-transfusion.

C) Corrélations entre le test de Munk-Andersen et la sérologie maternelle :

- Titre des anticorps anti-A et anti-B en milieu salin avant absorption des anticorps naturels.
- Titre des anticorps immuns après absorption des anticorps naturels.
- Evaluation des hémolysines maternelles.

DISCUSSION GENERALE.

1) Etude de l'intérêt diagnostique du test de Munk-Andersen.

2) Etude de l'intérêt pronostique du test de Munk-Andersen.

CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

A l'heure où la prévention par les gamma-globulines spécifiques laisse entrevoir la disparition de l'immunisation foeto-maternelle par incompatibilité Rh, la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité ABO demeure en bien des points mystérieuse. Son étiologie, sa pathogénie, les éléments du diagnostic biologique, sa fréquence même sont imprécis et discutés.

Déjà décrite en 1944 par HALBRECHT sous le nom d'Ictère Précoce, on sait que cette maladie se rencontre chez des enfants de groupe A1 ou B nés de mère O dont le sérum contient des anticorps immuns anti-A ou anti-B.

Contrairement à ce qui se passe dans la genèse de la maladie hémolytique Rh, il ne semble pas s'agir ici, sauf peut-être dans de rares cas, d'une iso-immunisation maternelle par les globules foetaux, mais bien plutôt d'une hétéro-immunisation par des substances voisines des antigènes A ou B humains, que l'on retrouve chez certaines bactéries et chez certains animaux et qui peuvent être introduites accidentellement chez l'homme, par exemple à l'occasion de vaccinations, ou de sérothérapie (15-19).

Les anticorps immuns ainsi produits, de type γ S et donc de faible poids moléculaire, que l'on retrouve chez 10 % environ des sujets de groupe O (2-15), ont la propriété de passer à travers le placenta dans la circulation foetale et d'hémolyser dans certaines conditions les globules A ou B de l'enfant.

Cependant les enfants incompatibles nés de mère O possédant de tels anticorps ne présentent pas tous une maladie hémolytique néo-natale. Cette discordance pose donc une première interrogation, bien qu'ait été suggérée la nécessité d'un taux élevé d'anticorps immuns chez la mère et celle d'une maturation suffisante des antigènes A ou B du nouveau-né pour créer la maladie (13-20).

A l'opposé, trop d'ictères néo-nataux précoces ou accentués, survenant chez des enfants incompatibles avec leur mère, sont attribués à la maladie hémolytique ABO, sans critères immunologiques précis.

Certes, il s'agit d'une affection moins préoccupante que la maladie hémolytique par incompatibilité Rh du fait de l'absence de manifestations anté-natales et de formes sévères dès la naissance.

Cependant la possibilité d'hyperbilirubinémie parfois très élevée, laisse planer le même risque redoutable d'un ictère nucléaire imposant parfois une exsanguino-transfusion, et en tout cas, une surveillance particulière de tout enfant A ou B, né de mère O.

On comprend alors le souci de trouver un test diagnostique et pronostique spécifique de la maladie hémolytique ABO, comparable au test de Coombs dans la maladie hémolytique par incompatibilité Rh, et utilisable en pratique.

De nombreuses techniques sérologiques ont été proposées dans ce but :

- Tant chez la mère : titrage des anticorps immuns, évaluation des hémolysiens (4-9-20), agglutination par le sérum maternel d'hématies papainées de nouveau-nés (7-23), absorption par des cellules Ap de porc des anticorps maternels (25).

- Que chez l'enfant : test de COOMBS classique ou modifié par ROSENFELD (1-22), élution des anticorps (9-12-15), dosage des anticorps libres (9), étude de la vitesse de sédimentation des érythrocytes du nouveau-né en milieu macromoléculaire (12-13).

Le biologiste scandinave MUNK-ANDERSEN a proposé en 1956 (16-18) une "épreuve de congglutination directe" destinée à mettre en évidence la fixation des anticorps sur les globules de l'enfant et utilisant un milieu à base de dextran et de sérum humain. L'utilisation d'un milieu colloïdal pour favoriser l'agglutination des hématies par un anticorps incomplet était en effet connue de longue date.

Depuis plus de dix ans, le Service de la maladie hémolytique du Nouveau-Né du Centre de Transfusion Sanguine de PARIS utilise systématiquement ce test chez tous les enfants A ou B, nés de mère O qui lui sont adressés (5-19).

Il nous a été suggéré d'étudier les 841 cas observés dans ce Service au cours de l'année 1964 et d'établir les corrélations entre le test de Munk-Andersen et divers critères cliniques et biologiques.

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

I - MATERIEL A NOTRE DISPOSITION

Nous avons limité notre travail à l'étude des nouveau-nés incompatibles dans le système ABO avec leur mère, dont le Service Spécialisé de la Maladie Hémolytique et des Ictères du Nouveau-Né du Centre Départemental de Transfusion Sanguine de Paris a été conduit à s'occuper du 1er Janvier 1964 au 1er Janvier 1965.

Il a été possible d'étudier 841 enfants incompatibles avec leur mère de groupe O dont :

- 677 enfants de groupe A.
- 164 enfants de groupe B.

Les divers prélèvements sanguins de ces enfants provenaient des maternités privées ou hospitalières de Paris et de la région parisienne. Un certain nombre d'enfants nés en dehors de la région parisienne y avaient été adressés secondairement. Ce fait explique en partie que nous n'ayons pu pratiquer un examen sérologique complet que chez 347 mères de ces 841 enfants.

Les motifs qui ont fait acheminer des prélèvements sanguins au Laboratoire du Service de la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né ont été les suivants :

Le plus souvent il s'agissait de la surveillance d'un ictère précoce ou intense.

- Ailleurs on pratiquait un examen systématique dès la naissance lorsque la mère était de groupe O, qu'il y ait ou non des antécédents d'ictère dans la fratrie.

Nous avons exclu de cette étude : d'une part tous les nouveau-nés présentant en outre une maladie hémolytique par incompatibilité foeto-maternelle non liée au système ABO et ayant un test de Coombs positif, d'autre part les nouveau-nés A, B, ou AB incompatibles avec leur mère de groupe B ou A (et non de groupe O) et qui présentaient ou non un ictère intense.

Enfin nous avons constitué une série témoin de 20 nouveau-nés de groupe O ou de groupe compatible avec celui de leur mère dans le système ABO.

II - METHODES DE SURVEILLANCE DES ENFANTS

Tous les enfants qui ont présenté un ictère ont été suivis quotidiennement dans leur propre service d'hospitalisation (Maternité ou Pédiatrie) par l'un des médecins de l'équipe du Service de la Maladie Hémodytique du Nouveau-Né.

Cette surveillance a été à la fois clinique et biologique.

A) Surveillance clinique

- Pour chaque enfant étaient notés sur fiche standardisée les éléments suivants :

- . Sexe.
 - . Jour et mois de naissance.
 - . Poids de naissance.
 - . Terme de la grossesse.
 - . Antécédents maternels et de la fratrie.
 - . Conditions de la grossesse et de l'accouchement.
 - . Date du début de l'ictère.
 - . Résultat de l'examen clinique.
- Et lors de chaque examen ultérieur, l'appréciation :
- . Du degré de l'ictère.
 - . De la coloration des téguments et des muqueuses.
 - . Du foie et de la rate.
 - . De l'état neurologique à la recherche d'éventuels symptômes nerveux anormaux.
 - . Enfin du comportement général de l'enfant et par ailleurs des conditions d'alimentation.

B) Surveillance biologique

Il a été pratiqué chez la totalité des 841 enfants dès le premier examen :

- Détermination du groupe sanguin ABO et Rh.
- Test de COOMBS.
- Test de MUNK-ANDERSEN.

Et chez 347 mères un examen sérologique comportant :

- Groupe sanguin ABO et Rh.
- Titrage des anticorps immuns et évaluation des hémolysines.

Les dosages de bilirubine ont été effectués chaque fois qu'un ictère généralisé était constaté, et répétés, éventuellement plusieurs fois par jour, jusqu'à diminution confirmée des concentrations sanguines.

Dans certains cas un seul dosage de bilirubine a été demandé au Laboratoire de la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né et la seule surveillance clinique ultérieure a été suffisante.

Ailleurs certains enfants ont été signalés au Service plusieurs jours après leur naissance et ont eu un dosage tardif de bilirubinémie parfois sanctionné rapidement par une exsanguino-transfusion.

C) Indications thérapeutiques

Les décisions d'exsanguino-transfusion ont toujours été prises par les médecins du Service de la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né, donc selon les mêmes critères pour tous les cas. Dans la discussion de l'indication de cette thérapeutique intervenaient évidemment l'état clinique de l'enfant, mais au premier chef le taux de la bilirubinémie (3-11) les résultats du test de Munk-Andersen n'étant pas pris en considération.

- Parmi 549 enfants ictériques de groupe A, 202 ont dû subir une ou plusieurs exsanguino-transfusions (soit : 36,7 %).

- Parmi 130 enfants ictériques de groupe B, 50 ont dû subir une ou plusieurs exsanguino-transfusions (soit : 37,9 %).

III - TECHNIQUES DES EXAMENS BIOLOGIQUES

A - Conditions de prélèvement :

Le sang des enfants a toujours été prélevé dans des tubes de verre stériles, le plus souvent sans anticoagulant, soit au talon après ponction au vaccinostyle, soit généralement par cathétérisme d'une veine périphérique profonde ou superficielle. Ces prélèvements sanguins ont été réalisés à des âges allant des premières minutes au 15^e jour de la vie. Il a été exceptionnel de pouvoir doser la bilirubine dans le sang du cordon (21 enfants de groupe A et 5 enfants de groupe B). Quant aux dosages ultérieurs de bilirubine, ils ont été répétés par la suite selon l'évolution clinique chez 549 enfants de groupe A et 129 enfants de groupe B.

Par contre pour 128 enfants de groupe A et 35 enfants de groupe B, nous n'avons reçu que quelques gouttes de sang pour recherche systématique d'une incompatibilité ABO.

Aucun de ces 163 enfants n'a été surveillé par les médecins du Service. Pour aucun d'eux il n'a été demandé pendant leur période néonatale de dosage de bilirubinémie et ceci permet de penser que ces enfants n'ont pas présenté d'ictère, bien que nous ne puissions formellement l'affirmer.

Ces nouveau-nés qui peuvent être considérés comme ayant une incompatibilité OA ou OB sans traduction clinique, nous serviront de référence en plusieurs circonstances.

B - Techniques :

1) Groupe sanguin ABO et Rh standard

La détermination des groupes ABO et Rh est faite selon les techniques habituelles.

- Groupe ABO : une détermination sur plaque et une détermination en tube après centrifugation.
- Groupe Rh : une détermination sur plaque et une détermination en tube à l'étuve à 37°.

2) Test de COOMBS direct.

Le test de Coombs direct est pratiqué, après 3 lavages des érythrocytes avec deux sérums anti-globuline, et le résultat est lu sur lame au microscope.

3) Test de MUNK-ANDERSEN

L'utilisation d'un milieu colloïdal pour favoriser l'agglutination des hématies par un anticorps incomplet est connue depuis longtemps.

Munk-Andersen (16-18) a repris l'étude systématique d'un milieu à base de dextran et de sérum humain afin de déterminer la composition la plus favorable à la mise en évidence des anticorps immuns A et B. Il a été établi que ce milieu doit comprendre :

- 5 % de dextran.
- 1,3 % de chlorure de sodium.
- 25 à 50 % de sérum humain AB.

Préparation du milieu : On mélange une part de dextran à 10 % de chlorure de Sodium à 1,7 %, et une part de sérum AB.

On mélange intimement sur une lame à la température de la pièce :

- 1 goutte du milieu.
- 1 goutte de la suspension des globules à tester en solution saline à 0,9 % (les globules ont été préalablement lavés 3 fois en sérum physiologique).

On agite lentement la lame à laquelle on imprime un mouvement circulaire.

La lecture macroscopique se fait au bout de 10 minutes. En cas de résultat positif, l'agglutination est nette et peut, selon son intensité, être évaluée +, ++, +++ ou ++++.

4) Technique de recherche et de titrage des anticorps immuns anti-A et anti-B.

La recherche d'agglutinines irrégulières est réalisée systématiquement en mettant en présence le sérum des mères de groupe O et un panel de 10 globules-test selon deux techniques :

- Une recherche en milieu salin à 22° avec lecture au microscope.
- Une recherche par technique enzymatique (broméline) à 37° avec lecture macroscopique sur plaque d'opaline.

Le dosage des anticorps anti-A et anti-B est effectué avant et après neutralisation des anticorps naturels. Cette neutralisation s'obtient :

- Soit par adjonction au sérum de substances AB de WITEBSKY.
- Soit par chauffage à 70° pendant 10 minutes du sérum dilué au 1/2.

Les résultats de ces deux méthodes sont comparables.

Les titrages sont pratiqués avec les techniques habituelles en dilution géométrique.

- Un titrage en milieu salin avec des hématies A1 et B, après une heure d'incubation à 22° et lecture macroscopique après centrifugation.

- Un titrage en milieu macromoléculaire (sérum AB) après une heure d'incubation à 37° et lecture macroscopique après centrifugation.

5) Recherche et évaluation des hémolysines

Les hémolysines anti-A et anti-B sont recherchées par la technique suivante :

4 gouttes de sérum frais à tester sont mises en présence d'une goutte d'hématies A1, B, ou éventuellement d'hématies de l'enfant, en dilution à 5 %.

Après 20 minutes d'incubation au bain-marie à 37° et centrifugation on évalue les hémolysines selon les critères suivants :

- ++++ : Hémolyse totale et absence de culot de centrifugation.
 - +++ : Hémolyse paraissant totale mais culot de centrifugation encore visible.
 - ++ : Hémolyse incomplète avec petit culot de centrifugation.
 - +
 - 0
- : Traces d'hémolyse et important culot de centrifugation.
- : Absence d'hémolyse.

6) Dosage de la bilirubinémie.

Le dosage de la bilirubinémie totale et directe est toujours fait par diazo-réaction selon la technique de MALLOY et EVELYN, sur des échantillons d'au moins 2 ml. de sang.

RESULTS

=====

I - RESULTATS GLOBAUX

Nous avons donc étudié 841 enfants de groupe A ou B dont la mère était de groupe O. Les résultats du test de MUNK-ANDERSEN se répartissaient ainsi :

1) Totalité des enfants

MUNK-ANDERSEN	Nombre d' Enfants	Pourcentage
-	197	23.4
+	503	59.8
++ +++ ++++	141	16.8
	(dont 9 +++ & ++++)	
TOTAL	841	100

2) Enfants de groupe A :

MUNK-ANDERSEN	Nombre d'enfants	Pourcentage
-	165	23.4
+	396	58.8
++ +++ ++++	116	17.8
TOTAL	677	100

3) Enfants de groupe B :

MUNK-ANDERSEN	Nombre d'enfants	Pourcentage
-	32	19.5
+	107	65.2
++ +++ ++++	25	15.3
TOTAL	164	100

II - ETUDE DES CORRELATIONS ENTRE le TEST DE MUNK-ANDERSEN ET LES CRITERES CLINIQUES et BIOLOGIQUES

A) CORRELATIONS entre le TEST de MUNK-ANDERSEN et les CIRCONSTANCES BIOLOGIQUES

1/ Corrélations entre le test de Munk-Andersen et le sexe de l'enfant

L'identification du sexe est donnée pour 791 enfants, se répartissant ainsi :

- 636 enfants de groupe A dont :
 - . 329 garçons
 - . 307 filles
- et 155 enfants de groupe B dont :
 - . 79 garçons
 - . 76 filles

La répartition des résultats du test de Munk-Andersen est la suivante :

MUNK-ANDERSEN	Groupe A				Groupe B			
	garçons		filles		garçons		filles	
Négatif	83	25%	61	20%	19	24%	22	29%
Positif	246	75%	246	80%	60	76%	54	71%
TOTAL	329	100	307	100	79	100	76	100

L'étude de la sex-ratio n'a pas fait apparaître de différence significative.

2/ Corrélations entre les test de Munk-Andersen et le Groupe Rh standard

a) Groupe Rh standard maternel

- Parmi 823 mères (661 mères d'enfants A et 162 mères d'enfants B, on trouve :
 - . 625 mères Rh + soit 76 %
 - . 198 mères Rh - soit 24 %

- Ce pourcentage élevé de mères Rh - s'explique par la préoccupation majeure des services d'obstétrique de dépister les incompatibilités foeto-maternelles Rh.
- La recherche d'agglutinines irrégulières a été négative chez toutes les mères Rh - .
- Nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence significative dans les résultats du test de Munk-Andersen en fonction du groupe Rh standard de la mère.

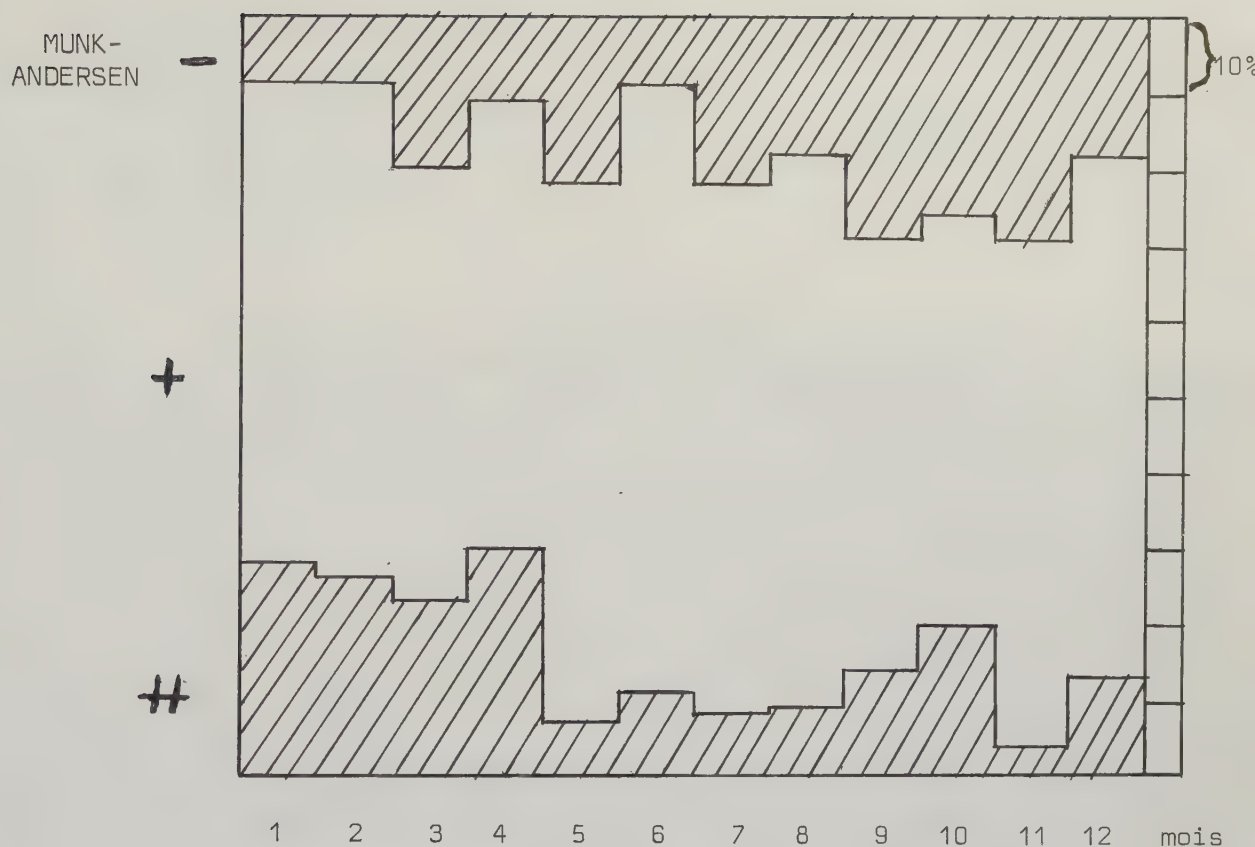
b) Groupe Standard de l'enfant

- Parmi 841 enfants étudiés (677 enfants de groupe A et 164 de groupe B) on relève :
 - . 708 enfants Rh + soit 83.7 %
 - . 133 enfants Rh - soit 16.3 %
- Nous n'avons pu mettre également en évidence aucune différence significative dans les résultats du test de Munk-Andersen en fonction du groupe Rh standard de l'enfant.

3/ Corrélations entre le test de Munk-Andersen et le mois de naissance

- Nous avons étudié chez 840 enfants les résultats du test de Munk-Andersen en fonction de leur mois de naissance

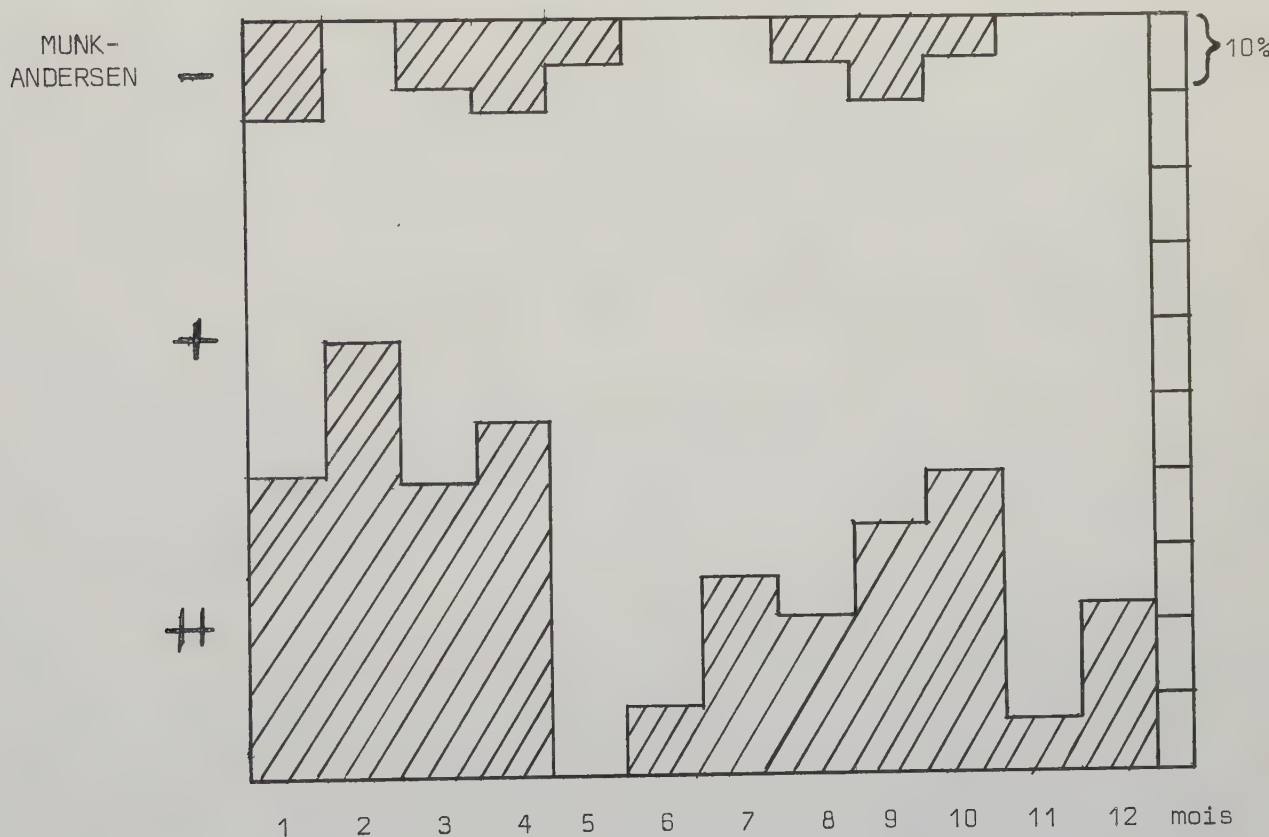
fig. page suivante



- Pour l'ensemble de ces enfants, il y a peu de différences notables d'un mois à l'autre, en dehors d'un pourcentage plus faible de tests de Munk-Andersen fortement positifs (++) dans les mois 5, 6, 7, 8, 9 et 11.

Toutefois on retrouve parallèlement une franche augmentation des tests positifs (+) pendant les mêmes périodes.

- Si on ne considère que les enfants de groupe A ayant nécessité une exsanguino-transfusion, on constate une diminution plus marquée encore du pourcentage de tests de Munk-Andersen fortement positifs (++) dans les mois 5, 6 et 11, tandis qu'on ne retrouve aucun test négatif dans les mois 2, 6, 7, 11, 12.



4/ Corrélation entre le test de Munk-Andersen et la date de prélèvement

Nous avons pu comparer les résultats du test de Munk-Andersen pratiqué chez 648 nouveau-nés en fonction de l'âge de l'enfant au moment de cet examen. En particulier, nous avons comparé les résultats obtenus pour un premier examen, d'une part au 1er jour, et d'autre part au 5ème jour.

MUNK-ANDERSEN	1er jour		5ème	jour
	TOTAL	%	TOTAL	%
-	11	12.2	16	25.4
+	41	45.5	40	63.4
++	38	42.3	7	11.2
TOTAL	90	100	65	100

- Nous avons observé une diminution importante du nombre des tests fortement positifs (++) au 5ème jour, par rapport à celui des tests ++ au 1er jour.

Les examens effectués dès le 1er jour de la vie d'un enfant sont habituellement demandés en raison de l'apparition d'un ictère faisant craindre une maladie hémolytique.

Dans ces conditions les résultats fortement positifs (++) du test de Munk-Andersen des enfants ayant subi un examen le 1er jour, pourraient être en rapport avec l'apparition précoce d'un ictère et donc avec l'intensité de la maladie.

A l'opposé la diminution du nombre de tests fortement positifs au 5ème jour pourrait résulter de ce que la maladie était moins intense, n'entraînant qu'un ictère tardif, ou de ce que cet ictère était dû à une autre cause.

Cependant on ne peut éliminer la possibilité d'une diminution de sensibilité du test de Munk-Andersen en fonction de l'augmentation de l'âge de l'enfant.

Cette hypothèse à retenir ne pourrait être confirmée ou infirmée que grâce à une étude systématique et quotidienne du test de Munk-Andersen chez le même enfant, au cours des premiers jours de sa vie.

5/ Corrélation entre le test de Munk-Andersen et le poids de l'enfant

Nous avons étudié chez 675 enfants les résultats du test de Munk-Andersen en fonction de leur poids de naissance.

MUNK-ANDERSEN	> 2 500 gr		2 500 à 2 000 gr		< 2 000 gr	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	119	20.4	23	37.7	14	46.6
+	343	58.7	31	50.9	15	49.9
+ +	122	20.9	7	11.4	1	3.3
TOTAL	584	100	61	100	30	100

Nous constatons que :

- chez les enfants pesant plus de 2 500 grammes
 - . 465, soit 79,6 % ont un test de Munk-Andersen positif
 - . 119, soit 20.4 % ont un test de Munk-Andersen négatif
- chez les enfants pesant moins de 2 500 grammes
 - . 54, soit 59,3 % ont un test de Munk-Andersen positif
 - . 37, soit 40,7 % ont un test de Munk-Andersen négatif.

a) Si nous sélectionnons les 545 enfants de groupe A dont le poids est
----- connu.

MUNK-ANDERSEN	> 2 500 gr		2 500 à 2 000 gr		< 2 000 gr	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	99	20.6	18	40.9	8	50 %
+	285	58.7	22	50	8	50 %
+ +	101	20.7	4	9.1		
TOTAL	485	100	44	100	16	100

Nous constatons que :

- 60 enfants (11%) pesaient moins de 2 500 grammes
(dont 16 moins de 2 000 grammes) et 55% d'entre
eux avaient un test de Munk-Andersen positif.
- 485 enfants (89 %) pesaient plus de 2 500 grammes et 79,4 %
d'entre eux avaient un test de Munk - Andersen positif.

b) en étudiant les 130 enfants de groupe B dont le poids est connu :

MUNK-ANDERSEN	> 2 500 gr		2 500 à 2 000 gr		< 2 000 gr	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	20	20.2	5	29.4	6	42.8
+	58	58.5	9	52.9	7	50
+ +	21	21.3	3	17.7	1	7.2
TOTAL	99	100	17	100	14	100

Nous constatons que :

- 31 enfants (23 %) pesaient moins de 2 500 grammes (dont 24 moins de 2000 grammes) et 63,5 % d'entre eux avaient un test de Munk-Andersen positif.
- 99 enfants (77 %) pesaient plus de 2 500 grammes et 79,8 % d'entre eux avaient un test de Munk-Andersen positif.

On relève donc dans ce groupe un pourcentage nettement supérieur d'enfants prématurés

(23 % contre 11 % dans le groupe précédent)

Ce qui fait envisager le rôle de l'antigénicité plus forte de la substance B erythrocytaire.

B) CORRELATION ENTRE LE TEST DE MUNK-ANDERSEN et l'INTENSITE DU SYNDROME HEMOLYTIQUE NEO-NATAL.

L'intensité du syndrome hémolytique chez le nouveau-né peut-être déterminée à partir des éléments cliniques et biologiques suivants :

- l'Ictère précoce et intense dont l'importance est mieux précisée par le dosage de la bilirubinémie.
- l'Anémie suspectée par la pâleur et affirmée par la numération globulaire et le dosage pondéral de l'hémoglobine.
- l'Hépatomégalie, la splénomégalie , cette dernière étant la plus facile à objectiver mais n'ayant qu'une signification incertaine.
- l'Exsanguino-transfusion , dont l'indication dépend des éléments précédents et surtout du taux de la bilirubinémie, est un élément d'appréciation globale de l'hémolyse et de ses conséquences.

1) - l'ICTERE

a) Nous avons choisi comme critère de certitude pathologique le taux de 150 mg de bilirubine du fait que ce taux est très supérieur à celui que l'on observe au cours des ictères dits physiologiques. Sans doute un syndrome hémolytique peut entraîner une hyperbilirubinémie moindre, mais il est important surtout d'étudier la corrélation entre le test de Munk-Andersen et l'existence d'un syndrome néo-natal certainement pathologique.

= Nous avons pu étudier 417 nouveau-nés de groupe A ou B dont le taux de bilirubine a atteint ou dépassé 150 mg à un moment de leur évolution au cours de la période néo-natale.

MUNK-ANDERSEN	Nombre d'enfants	Pourcentage
-	55	13.1
+	264	63.5
+ +	98	23.4
TOTAL	471	100

Ce premier tableau met en évidence le faible pourcentage (13,1%) des tests de Munk-Andersen négatifs chez des enfants ayant atteint un tel degré d'ictère que le groupe sanguin ait été A ou B. Ceci suggère qu'il pourrait exister un rapport entre la positivité de ce test et l'intensité de la maladie hémolytique ABO.

Quand on dissocie les deux lots d'enfants de groupe A et B, on trouve une répartition superposable des résultats du test de Munk-Andersen.

- b) Nous avons retenu parmi eux 97 enfants dont le taux de 150 mg de bilirubine a été atteint avant l'âge de 48 heures, tandis que 222 enfants se trouvaient dans les mêmes conditions au 3ème ou au 4ème jour et 98 au 5ème jour ou plus tard.

MUNK-ANDERSEN	48 heures		3è et 4è jours		5è jour & plus	
-	4	4,1 %	26	11,7 %	25	25.5 %
+	51	52.5 %	149	67.1 %	64	65.5 %
+ +	42	43.4 %	47	21.2 %	9	9 %
TOTAL	97	100 %	222	100 %	98	100 %

On observe dans ce tableau que la forte positivité (+ +) du test de Munk-Andersen est d'autant plus fréquente et sa négativité d'autant plus rare, que l'ictère est plus précocement intense.

c) Enfin, quand on étudie seulement les 219 enfants ayant atteint le taux de 200 mg de bilirubine à un moment quelconque de leur évolution, on retrouve des résultats comparables faisant mieux apparaître une accentuation du pourcentage des tests de Munk-Andersen fortement positifs (+ +) .

Ainsi pour les enfants ayant atteint ce degré d'ictère avant l'âge de 48 heures :

MUNK - ANDERSEN	Nombre d'enfants	Pourcentage
-	1	2,5
+	20	50.0
+ +	19	47,5
TOTAL	40	100 %

2) - 1' ANEMIE

Elle a été appréciée par la numération globulaire et le dosage pondéral de l'hémoglobine. Chez 224 enfants (183 de groupe A et 41 de groupe B) l'examen a été fait sur du sang prélevé au début de leur première exsanguino-transfusion.

MUNK-ANDERSEN	GLOBULES ROUGES							
	< 3 millions 5		3 M 5 à 4 M		4 M à 4 M 5		> 4 M 5	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	1	3.3	3	4.1	7	10.6	2	3.6
+	17	56.7	44	61.2	40	60.7	47	83.9
++	12	40	25	34.7	19	28.7	7	12.5
TOTAL	30	100%	72	100%	66	100%	56	100%

MUNK-ANDERSEN	HEMOGLOBINE					
	< 14 gr		14 à 16 gr.		> 16 gr.	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	7	6.5	6	10.5	6	10.2
+	65	60.2	35	61.5	42	70.3
++	36	33.3	16	28.0	11	19.5
TOTAL	108	100%	57	100%	59	100%

Nous constatons :

- a) Que 14,7 % de l'ensemble des enfants de groupe A ou B exsanguinés avaient une numération globulaire inférieure à 3 millions 5 et 13,3 % un dosage d'hémoglobine inférieur à 14 grammes.
- b) Que la proportion des tests de Munk-Andersen négatifs est assez faible et stable dans chacun de ces groupes. Ce résultat peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit uniquement d'enfants dont l'intensité de l'ictère s'accompagnant d'une anémie variable a imposé une ou plusieurs exsanguino-transfusions.
- c) Par contre le pourcentage de tests de Munk-Andersen fortement positifs (+ +) est beaucoup plus important dans le groupe d'enfants très anémiés ce qui semble en faveur d'une relation entre l'intensité de l'hémolyse et la positivité de ce test.
- d) Enfin, en corollaire des données précédentes, la majorité des enfants présente un test de Munk-Andersen positif (+) même dans le groupe des enfants peu anémiques.

3) les autres signes cliniques

L'étude a porté chez 346 enfants (274 de groupe A et 72 de groupe B) sur l'état de la rate dont le volume apprécié cliniquement a été classé dans l'une des catégories suivantes :

- non palpable
- palpable à 1 cm
- palpable à 2 cm ou plus du rebord costal

MUNK-ANDERSEN	R A T E					
	Non palpable		1 cm		2 cm	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	25	15.3	9	5.5	2	10.5
+	107	64.7	106	64.5	9	47.5
+ +	32	20	48	30.0	8	42
TOTAL	164	100 %	163	100 %	19	100 %

Ce tableau fait apparaitre une certaine corrélation entre le pourcentage de tests de Munk-Andersen fortement positifs (+ +) et l'augmentation du volume de la rate.

4) CORRELATIONS ENTRE LE TEST de MUNK-ANDERSEN et l'INDICATION de l'EXSANGUINO-TRANSFUSION

L'indication d'une exsanguino-transfusion est, nous l'avons vu, en rapport avec l'intensité du syndrome hémolytique.

Cette étude des corrélations entre le test de Munk-Andersen et l'exsanguino-transfusion ne peut donc que corroborer les études précédentes.

a) Résultat global

.....

Parmi les 841 enfants étudiés (677 de groupe A et 164 de groupe B)

... 252 enfants ont dû subir une ou plusieurs exsanguino-transfusions

... et 589 enfants n'ont pas nécessité cette thérapeutique.

MUNK-ANDERSEN	AVEC E.T.		SANS E.T.	
	Nombre	%	Nombre	%
-	22	8.4	186	31.4
+	155	61.9	334	56.8
+ +	75	29.7	69	11.8
TOTAL	252	100%	589	100%

Ce premier tableau met en évidence une franche opposition entre les pourcentages de tests de Munk-Andersen négatifs et fortement positifs (+ +) dans les deux groupes. Ainsi les tests négatifs sont très rares (8,4 %) dans le groupe des enfants exsanguinés.

b) Etude fragmentaire de ces résultats :

.....

Pratiquement nous pouvons distinguer trois groupes d'enfants

- les deux premiers lots représentent 678 enfants ayant présenté un ictère
 - 252 enfants (202 de groupe A et 50 B) dont l'état a nécessité une exsanguino-transfusion.
 - 426 enfants (346 A et 80 B) ayant présenté un ictère d'intensité variable non sanctionné par une exsanguino-transfusion
- le troisième lot représente 163 enfants (129 de groupe A et 34 B) dont l'étude sérologique a été systématique et qui ne semblent pas avoir présenté d'ictère puisqu'aucun dosage de bilirubinémie n'a été demandé pour eux. Nous appellerons ce groupe "systématique".

MUNK-ANDERSEN	Avec E.T.		Sans E.T.		Systématique	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	22	8,4	103	24.1	83	50.6
+	155	61.9	258	60.7	76	47.0
+ +	75	29.7	65	15.2	4	2.4
TOTAL	252	100%	426	100%	163	100%

- L'étude comparative de ces trois groupes fait ressortir de profondes différences en particulier entre les 2 groupes d'enfants exsanguinés et "systématiques".

Ainsi dans ce dernier lot, on relève 50,6 % de tests de Munk-Andersen négatifs et 2,4 % seulement de tests fortement positifs (+ +) alors que le pourcentage est de 8,4 % de tests de Munk-Andersen négatifs et 29,7 % de tests fortement positifs (+ +) pour le premier groupe.

La différence est saisissante et suggère fortement qu'il existe bien une relation entre le test de Munk-Andersen et le syndrome hémolytique dont l'intensité a conduit à l'exsanguino-transfusion.

c) Rapport avec l'âge de l'enfant au moment de l'exsanguino-transfusion :

.....

Nous avons pu étudier l'âge auquel était pratiquée l'exsanguino-transfusion chez 252 enfants que nous avons répartis en 3 groupes selon que cette thérapeutique était pratiquée :

- avant la 48ème heure
- aux 3èmes et 4èmes jours
- enfin au 5ème jour et au delà

Nous avons déjà souligné que la décision d'exsanguino-transfusion était directement liée à l'intensité de l'ictère et au taux de bilirubinémie.

MUNK-ANDERSEN	E N F A N T S E X S A N G U I N E S					
	avant 48 heures		3è & 4è jours		5è jour et plus	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	0	0	9	6.3	15	27.2
+	26	47.2	94	66.3	33	60.1
+ +	29	52.8	39	27.4	7	12.7
TOTAL	55	100%	142	100%	55	100%

Il ressort de ce tableau une relation étroite entre le degré de positivité du test de Munk-Andersen et la précocité de l'exsanguino-transfusion, ce qui confirme l'étude des corrélations avec l'ictère. Ainsi parmi les enfants exsanguinés avant l'âge de 48 h. on ne relève aucun test négatif.

Par la suite cette corrélation avec la positivité du test de Munk-Andersen est d'autant moins franche que l'exsanguino-transfusion est plus tardive.

C - CORRELATIONS ENTRE LE TEST DE MUNK-ANDERSEN et la SEROLOGIE
MATERNELLE.

Nous avons réalisé chez 347 des 841 mères un examen séro-
logique comportant :

- titrage des anticorps anti-A et anti-B en milieu salin avant
absorption des anticorps naturels
- titrage des anticorps immuns en milieu sérique après absorption
- Evaluation des hémolyses.

1) Titration des anticorps anti-A et anti-B en milieu salin avant ab-
sorption des anticorps naturels

Nous avons réparti les résultats de cet examen en 3 groupes en
fonction du titre d'anticorps.

MUNK-ANDERSEN	1 - 64		128 - 256		512 - 1024 et +	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	9	7.2	12	7.7	4	5.7
+	82	67.0	106	69.0	46	66.8
++	32	25.8	36	23.3	19	27.5
TOTAL	123	100%	154	100%	69	100%

Nous constatons, comme on pouvait s'y attendre, qu'il
n'existe aucune différence de pourcentage entre chaque catégorie du
fait qu'il s'agit là surtout d'anticorps naturels ne traversant pas
le placenta.

2) Recherche et titrage des anticorps immuns après absorption des anticorps naturels.

Nous avons distingué 5 catégories de résultats en fonction du titre des anticorps.

MUNK-ANDERSEN	0		1 à 8		16 à 32		64 à 128		256 à 512	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	6	7.9	13	11.8	2	2.0	3	6.6	0	0.0
+	51	67.2	71	63.7	73	73.0	29	62.3	8	57.2
+ +	19	25.0	27	24.5	25	25.0	14	31.1	6	42.8
TOTAL	76	100%	111	100%	100	100%	46	100%	14	100%

On observe une augmentation sensible du pourcentage des tests de Munk-Andersen fortement positifs (+ +) chez des enfants dont la mère possède un titre élevé d'anticorps immuns.

Il convient cependant de faire certaines remarques :

- quelques mères à titre d'anticorps élevé ont eu des enfants avec un test de Munk-Andersen négatif (l'étude détaillée de ces enfants n'a apporté aucun élément d'explication, en particulier, il ne s'agissait pas de prématurés).
- inversement, on trouve 19 enfants avec un test de Munk-Andersen fortement positif (+ +) dont la mère avait un titre d'anticorps nul.

En ce qui concerne la seconde remarque, ceci supposerait que le rapport entre les anticorps immuns et le test de Munk-Andersen n'est pas extrêmement rigoureux. Il pourrait cependant exister dans quelques cas un décalage entre la date de l'examen maternel et la date de l'accouchement.

3) Evaluation des hémolysines maternelles :

Nous avons étudié successivement l'hémolyse par le sérum maternel :

- de globules rouges adultes A et B.
- et de globules rouges de l'enfant .

a/ Action des hémolyses maternelles sur des globules A 1 et B d'adultes

.....

MUNK-ANDERSEN	0		+		+ +		+++		++++	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	7	26.9	2	14.2	7	13.7	19	11.8	4	4.3
+	16	61.6	10	71.6	31	58.9	108	67.0	57	61.7
+ +	3	11.5	2	14.2	14	27.4	35	21.2	32	34.0
TOTAL	26	100%	14	100%	52	100%	162	100%	93	100%

- La corrélation est ici nettement meilleure qu'avec les anticorps immuns.
- Il n'en reste pas moins que dans 19 cas où il n'y avait pas d'hémolysines maternelles, le test de Munk-Andersen a été trouvé positif. Ce fait est difficile à expliquer, mais il convient de remarquer que , comme pour le tableau précédent, il a pu exister un décalage entre la date de l'examen maternel et la date de l'accouchement. Cependant si l'on considère les résultats des anticorps immuns et des hémolysines, on constate que pour ces 19 mères, 5 n'avaient pas d'anticorps immuns, 10 avaient peu d'anticorps immuns (1 à 8) 4 avaient des anticorps immuns titrant 16 à 32.

b) Action des hémolysines maternelles sur les globules rouges de son enfant.

.....

MUNK-ANDERSEN	HEMOLYSINES									
	0		+		+ +		+++		++++	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	8	14.8	3	16.6	4	5.2	7	4.5	1	3.0
+	41	76.0	12	66.8	55	81.2	106	68.9	15	45.4
+ +	5	9.2	3	16.6	18	23.6	42	26.6	17	51.6
TOTAL	54	100%	18	100%	77	100%	155	100%	33	100%

Malgré quelques résultats discordants; on note une corrélation encore plus marquée avec le test de Munk-Andersen. Ainsi passe-t-on de 9,2 % de tests fortement positifs en l'absence d'action hémolysante du sérum maternel, à 51,6 % en présence d'hémolysines ++++.

c) Enfin, nous avons comparé sans tenir compte cette fois du test de Munk-Andersen, l'action des hémolysines maternelles sur des globules adultes A₁ et B (Ad) et sur les globules des enfants (E).

	0 E	+ E	++ E	+++ E	++++ E
0 Ad	35				
+ Ad		12	1		
++ Ad	8	5	42		
+++ Ad	15		37	107	
++++ Ad	7	2	4	31	42

L'action des hémolysines apparaît superposable dans la majorité des cas, mais l'action hémolysante est sensiblement moindre sur les globules de l'enfant que sur les globules d'adultes. Ainsi on observe en particulier 30 cas où l'hémolyse des globules du nouveau-né est nulle, alors qu'elle est de ++, +++, ++++ en présence de globules adultes.

Ce fait peut trouver son explication dans le pouvoir antigénique classiquement plus faible des globules rouges du nouveau-né.

DISCUSSION GENERALE

I - ETUDE DE L'INTERET DIAGNOSTIQUE DU TEST DE MUNK-ANDERSEN

Ce test n'ayant aucune spécificité sérologique, sa valeur diagnostique peut apparaître d'emblée discutable. Ce point n'a pas manqué d'être souligné par différents auteurs (9-12-15).

Cependant nous n'avons pas trouvé dans la littérature en dehors de l'étude de DAVID (5), de travaux ayant soumis ce test à une étude critique et comparative avec d'autres examens biologiques, si ce n'est récemment l'étude de KOURTEVA et Coll. (10) qui, à partir de 370 cas, en font le meilleur test actuel.

Dans notre série de 841 enfants de groupe A ou B incompatibles avec leur mère O nous trouvons :

- 644 enfants, soit 76,6 %, présentant un test positif.
- et 197 enfants, soit 23,4 %, présentant un test négatif.

Si nous étudions seulement le lot des 678 nouveau-nés ictériques nous observons :

- 553 enfants (81,6 %) avec un test de Munk-Andersen positif.
- et 125 enfants (18,4 %) avec un test négatif.

Cette étude statistique fait poser deux questions essentielles :

- Pourquoi certains enfants ictériques A ou B incompatibles avec leur mère O présentent-ils un test de Munk-Andersen négatif ?
- D'autre part, tous les enfants ayant un test de Munk-Andersen positif présentent-ils une maladie hémolytique par incompatibilité ABO ?

A) Pourquoi certains enfants ictériques A ou B incompatibles avec leur mère O présentent-ils un test de Munk-Andersen négatif ?

125 nouveau-nés de notre étude entrent dans cette catégorie, et pour tenter de l'expliquer, nous pouvons nous référer soit aux signes cliniques, soit à la sérologie maternelle.

1) Référence aux signes cliniques :

Il s'agit en fait essentiellement de l'interprétation de l'ictère dont il est permis de penser qu'il n'est pas toujours lié formellement à l'incompatibilité ABO mais qu'une autre cause peut intervenir.

Nous savons en effet que des nouveau-nés apparemment normaux peuvent présenter en dehors de toute incompatibilité sanguine avec leur mère, un ictère intense, sans qu'une étiologie puisse, dans l'état actuel de nos connaissances, être le plus souvent déterminée. Cet ictère peut être justiciable, selon les critères d'indications habituels, d'une exsanguino-transfusion.

Il a pu être précisé dans le département de la Seine que la fréquence des nouveau-nés exsanguino-transfusés en dehors de cette incompatibilité était de 1,59 %. Nous pouvons donc trouver là une explication à la négativité du test de Munk-Andersen chez certains enfants qui, bien qu'incompatibles A ou B avec leur mère O, n'auraient pas fait en réalité de maladie hémolytique.

Par ailleurs l'étude des corrélations entre le poids des enfants et le test de Munk-Andersen fait apparaître un pourcentage nettement supérieur de tests négatifs dans le groupe des prématurés pesant moins de 2.500 grammes.

Pour expliquer ce fait on peut invoquer l'antigénicité plus faible des substances A ou B érythrocytaires dans cette catégorie d'enfants, entraînant alors :

- Soit une réponse moins fidèle du test de Munk-Andersen.
- Soit une moindre fréquence de la maladie hémolytique par incompatibilité ABO chez les nouveau-nés prématurés, l'ictère relevant alors d'une autre cause, et en particulier de la prématurité.

2) L'étude de la sérologie maternelle permet-elle de confirmer l'absence de maladie hémolytique ABO chez ces enfants ?

Autrement dit, un test de Munk-Andersen négatif correspond-il toujours à une sérologie maternelle négative ?

Nous n'avons pu explorer sur le plan sérologique que les mères de 347 des 841 nouveau-nés étudiés.

Ainsi parmi les 125 enfants ictériques présentant un test

de Munk-Andersen négatif avons-nous pu analyser 24 cas (19 enfants de groupe A et 5 de groupe B).

- Dans 2 cas seulement le sérum maternel ne possédait ni anticorps immuns, ni hémolysines agissant sur des globules adultes ou du nouveau-né.

- Dans 4 cas le sérum maternel possédait des hémolysines mais pas d'anticorps immuns.

- Enfin dans 7 cas, on trouvait des anticorps immuns mais sans hémolysine vis à vis des globules de l'enfant.

Dans ces 13 cas on peut donc considérer que la sérologie maternelle est négative vis à vis des hématies de l'enfant.

Or parmi les 11 autres cas dont la sérologie maternelle est positive pour tous les tests, on relève 5 enfants prématurés pesant moins de 2.500 grammes, et nous avons vu que chez de tels enfants le test de Munk-Andersen est fréquemment négatif.

On peut donc suggérer que ces 18 enfants n'ont pas fait de maladie hémolytique ABO, soit en raison de la négativité de la sérologie maternelle, soit du fait bien souligné dans la littérature (13) du faible pouvoir antigénique des globules A1 de certains nouveau-nés en particulier prématurés (24), ou de la présence d'enfants de groupe A2 chez qui on connaît le caractère exceptionnel de la maladie hémolytique ABO (14).

Il reste en fin de compte un lot de 6 enfants nés à terme de poids normal, présentant un test de Munk-Andersen négatif et dont les mères avaient dans leur sérum des anticorps immuns et des hémolysines, actives sur les hématies de l'enfant. Le taux était cependant très faible dans 4 cas sur 6.

On est donc obligé d'admettre que ces cas sont discordants et pourraient limiter la valeur diagnostique du test de Munk-Andersen.

B) Tous les enfants de groupe A ou B ayant un test de Munk-Andersen positif présentent-ils une maladie hémolytique par incompatibilité ABO ?

Dans notre étude de 841 cas, nous avons colligé 644 enfants (soit 76,6 %) présentant un test de Munk-Andersen positif.

Pour apprécier la valeur diagnostique de ce test, nous pouvons discuter comme pour le chapitre précédent le résultat de ses corrélations :

- Avec les signes cliniques présentés par l'enfant.
- Et avec la sérologie maternelle.

1) Valeur des signes cliniques :

La précocité, l'intensité de l'ictère et l'importance de l'anémie sont les seuls éléments cliniques de maladie hémolytique qui, en pratique, peuvent être envisagés.

a) L'ictère :

Nous avons choisi comme critère de certitude pathologique le taux de 150 mg % de bilirubine.

Parmi 471 nouveau-nés de groupe A ou B ayant atteint ou dépassé ce chiffre à un moment quelconque de leur évolution, nous trouvons 86,9 % d'enfants ayant un test de Munk-Andersen positif.

Mais si l'on sélectionne les nouveau-nés ayant atteint le taux de 200 mg % de bilirubine avant l'âge de 48 heures, on observe alors 97,5 % de tests de Munk-Andersen positifs.

b) L'anémie :

Le critère pathologique est ici plus difficile à fixer. On constate cependant que parmi 224 enfants exsanguino-transfusés chez qui a été pratiqué une numération globulaire, 102 avaient un chiffre de globules rouges inférieur à 4 millions et 96,1 % d'entre eux avaient un test de Munk-Andersen positif.

c) Pour souligner la valeur de ces signes cliniques, nous avons étudié également un lot appelé "systématique", de 163 nouveau-nés de groupe A ou B incompatibles avec leur mère O et n'ayant pas présenté d'ictère, pour lesquels des examens sérologiques ont été faits uniquement sur la notion du groupe maternel O.

Or, dans ce groupe, 49,4 % des enfants présentaient un test de Munk-Andersen positif. Toutefois il paraît important de souligner le très faible pourcentage (2,4 %) de tests fortement positifs (++) dans ce lot, s'opposant au pourcentage élevé (29,7 %) de tests

très positifs (++) dans le groupe des enfants exsanguino-transfusés.

On peut évoquer pour les enfants de ce groupe systématique ayant un test de Munk-Andersen positif, la possibilité d'une maladie infra-clinique.

Ceci existe dans le cadre de la maladie hémolytique par incompatibilité Rh où certains enfants présentent un test de Coombs positif sans pour autant avoir une quelconque anomalie clinique.

Donc par analogie on peut suggérer que l'absence de manifestations cliniques hémolytiques patentes, ne permet pas d'éliminer une maladie infra-clinique, quand existe un test de Munk-Andersen positif et une sérologie maternelle également positive.

Cette hypothèse ne peut malheureusement être vérifiée non plus que la valeur diagnostique du test de Munk-Andersen, mais elle est fortement étayée par l'étude d'une série témoin de 20 enfants de groupe O ou de groupe compatible avec celui de leur mère dans le système ABO. Le test de Munk-Andersen s'est révélé négatif dans tous les cas et à aucun moment de leur évolution ces enfants n'ont présenté d'ictère.

2) Valeur de la sérologie maternelle

a) Les anticorps immuns.

Dans tous les cas où le taux d'anticorps maternels a été égal ou supérieur à 1/256, le test de Munk-Andersen a toujours été positif ce qui semble indiquer une bonne concordance avec la sérologie.

Par contre pour des taux inférieurs (y compris dans le groupe d'enfants dont la mère ne possédait pas d'anticorps immuns) les résultats du test de Munk-Andersen sont également répartis dans chaque catégorie. Nous n'avons pas d'explication à proposer pour ce fait.

b) Les hémolysines.

Nous observons cependant une bien meilleure corrélation entre le test de Munk-Andersen et le résultat de l'action des hémolysines sur des globules adultes.

L'intérêt de la recherche des hémolysines par rapport à l'étude des anticorps a d'ailleurs été soulignée depuis longtemps (4).

Ainsi sur 347 sérums maternels étudiés nous trouvons dans 90 % des cas (307 cas) un test de Munk-Andersen positif pour une hémolyse égale ou supérieur à ++.

Cependant dans 19 cas ce test a été trouvé positif malgré l'absence d'hémolysines maternelles.

Mais dans 14 d'entre eux la mère possédait des anticorps immuns et on peut estimer que le test de Munk-Andersen a pèché par excès seulement dans 5 cas.

EN CONCLUSION.

Le test de Munk-Andersen paraît valable sur le plan du diagnostic de la maladie hémolytique par incompatibilité ABO.

Le parallélisme apparaît évident entre la positivité de ce test et l'intensité de la maladie hémolytique ABO pour les corrélations étudiées, ce qui est confirmé par l'étude d'une série témoin d'enfants anténatals compatibles avec leur mère, ayant tous un test de Munk-Andersen négatif.

L'observation systématique d'un lot important de nouveau-nés incompatibles n'ayant pas présenté d'ictère, mais dont beaucoup avaient un test de Munk-Andersen positif, suggère la possibilité d'une maladie infra-clinique.

Enfin, l'existence d'un certain nombre de tests négatifs chez des enfants incompatibles présentant un ictère précoce ou intense, imposant parfois une exsanguino-transfusion, peut s'expliquer le plus souvent soit par une autre cause d'ictère néo-natal, soit par la prématurité de l'enfant et la variation du pouvoir antigénique des érythrocytes.

II - ETUDE DE L'INTERET PRONOSTIQUE DU TEST DE MUNK-ANDERSEN

Il importe maintenant de vérifier si ce test, dont on a vu l'intérêt diagnostique, présente également une valeur pronostique.

Il n'est pas sans intérêt en effet de savoir s'il permet de prévoir, dès la naissance, la nécessité d'un traitement en cas d'incompatibilité ABO.

Nous allons donc essayer d'apprécier ce risque à partir de nos observations :

- D'une part pour la population sélectionnée des nouveau-nés qui ont été étudiés.
- D'autre part pour l'ensemble de la population parisienne.

A) Dans le cadre de notre recrutement d'enfants incompatibles.

- 140 enfants parmi les nouveau-nés ictériques présentaient un test de Munk-Andersen fortement positif (++) et 75 d'entre eux ont du avoir une ou plusieurs exsanguino-transfusions.

- Par contre dans le groupe systématique de 163 enfants non ictériques, 4 seulement présentaient un test de Munk-Andersen très positif (++).

- Ainsi dans notre recrutement de l'année 1964 un nouveau-né présentant un test de Munk-Andersen fortement positif (++) , avait une chance sur deux environ de subir une exsanguino-transfusion.

En fait le caractère très sélectionné des nouveau-nés étudiés ne permet pas d'en retirer un intérêt pronostique.

B) Etude pronostique pour l'ensemble de la population de PARIS. ,

Cette étude plus globale nous a paru beaucoup plus intéressante.

Les statistiques officielles (7) font état de 97.625 naissances à PARIS pendant l'année 1964 qui fait l'objet de notre travail.

En raison de la fréquence respective des groupes sanguins ABO dans la population de race blanche, 18 % (19) c'est à dire environ 17.000 enfants de cette population parisienne devaient se trouver incompatibles A ou B avec leur mère de groupe O.

Le Service de la Maladie Hémolytique du Centre de Transfusion Sanguine de PARIS assurant la surveillance et le traitement de la quasi-totalité des nouveau-nés ictériques de la région parisienne, il nous a paru possible de chercher à apprécier le risque d'exsanguino-transfusion dans l'incompatibilité ABO.

Cependant tous les enfants étudiés n'étaient pas nés à Paris même et nous devons retenir seulement ceux qui sont nés à Paris soit 560 enfants seulement sur les 841 étudiés.

Les 560 enfants nés à PARIS se trouvent répartis en 3 groupes :

MUNK-ANDERSEN	Exsanguinés		Non exsanguinés		Systématiques	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
-	12	7.5	69	24.5	55	51.0
+	105	62.5	172	60.4	51	46.8
+ +	51	30	43	15.1	2	2.2
TOTAL	168	100%	284	100%	108	100%

1) Parmi les 452 enfants composant les deux premiers groupes d'enfants ictériques, 371 soit 83 % présentaient un test de Munk-Andersen positif. 156 parmi eux ont nécessité une ou plusieurs exsanguino-transfusions.

Dans le 3è groupe de 108 enfants dits "systématiques" n'ayant pas présenté d'ictère, 53 nouveau-nés (soit 49 %) avaient un test de Munk-Andersen positif.

Le dernier groupe de 108 enfants fait parti de ces 17.150 nouveau-nés de groupe A ou B et de mère O et peut être considéré comme un échantillon de cette population.

On peut alors supposer que la répartition des résultats de Munk-Andersen y est sensiblement équivalente.

Or, si nous admettons que tous les enfants ictériques, nés à PARIS, ont été adressés en surveillance dans le Service du Centre de Transfusion Sanguine de la Seine en 1964, le nombre d'enfants nés à PARIS en 1964, incompatibles, et n'ayant pas présenté d'ictère peut être estimé à 17.600 moins 452, soit environ 17.150.

Si l'on retient le pourcentage de 49 % de Munk-Andersen positif dans ce groupe énoncé précédemment, on peut déduire que 8.600 nouveau-nés auraient présenté, s'ils avaient été étudiés, un test de Munk-Andersen positif (auxquels il faut ajouter les 424 enfants ictériques ayant un test positif), soit au total : 9.000 enfants environ.

Etant donné que 156 nouveau-nés parmi ceux-ci ont dû subir une ou plusieurs exsanguino-transfusions, on peut déduire que 1,7 % des nouveau-nés de groupe A ou B, incompatibles avec leur mère O, présentant un test de Munk-Andersen positif à la naissance, ont subi une exsanguino-transfusion.

2) Nous avons suivi le même raisonnement pour l'étude partielle des nouveau-nés présentant un test de Munk-Andersen fortement positif (++).

94 enfants ictériques des deux premiers groupes entraient dans cette catégorie et 51 d'entre eux ont subi une ou plusieurs exsanguino-transfusions.

Par contre dans le 3^e groupe de 108 enfants dits "systématiques" (n'ayant pas présenté d'ictère) 2 nouveau-nés seulement, soit 2,2 % avaient un test de Munk-Andersen fortement positif (++).

Ce dernier groupe nous servira ici encore de témoin des 17.000 enfants nés à PARIS, supposés non ictériques et n'ayant pas été étudiés.

Si l'on retient le pourcentage de 2,2 % énoncé ci-dessus, on peut supposer que 374 nouveau-nés auraient présenté un test de Munk-Andersen fortement positif.

Ainsi, en ajoutant à ce chiffre celui des 96 enfants que nous avons étudiés effectivement, nous obtenons un total de 470 nouveau-nés supposés avoir un test de Munk-Andersen fortement positif (++) et nous constatons que 94 d'entre eux ont présenté un ictère intense qui, pour 51 enfants, a nécessité une exsanguino-transfusion.

Ce qui permet de suggérer que 10,8 % des nouveau-nés de groupe A ou B incompatibles avec leur mère O, présentant un test de Munk-Andersen fortement positif à la naissance pourrait subir une exsanguino-transfusion.

3) Nous avons enfin cherché à apprécier le risque d'exsanguino-transfusion pour un nouveau-né incompatible présentant un test de Munk-Andersen négatif.

Parmi les 452 enfants de nos 2 premiers groupes, 81 nouveau-nés ictériques présentaient un test de Munk-Andersen négatif et 12 d'entre eux ont subi une exsanguino-transfusion.

Dans le 3^e groupe dit "systématique", 55 enfants sur 108, soit 51 %, présentaient également un test de Munk-Andersen négatif.

On peut donc déduire que 8.676 nouveau-nés (auxquels il faut ajouter les 136 nouveau-nés observés) auraient pu présenter s'ils avaient été étudiés, un test de Munk-Andersen négatif.

12 enfants avec un test négatif ayant dû être exsanguinés, on peut conclure que 0,13 % seulement des nouveau-nés de groupe A ou B incompatibles avec leur mère O, et présentant un test de Munk-Andersen négatif, risquent de subir une exsanguino-transfusion.

Ainsi :

Au terme de cette discussion, qui sans aucun doute est très critiquable du fait des extrapolations qu'elle nécessitait et qui supposaient que tous les enfants incompatibles et ictériques, nés à PARIS, nous ont été connus, nous pouvons très grossièrement penser que le traitement par exsanguino-transfusion pourrait être nécessaire pour :

- 0,13 % des nouveau-nés présentant un test de Munk-Andersen négatif.
- 1,7 % de ceux présentant un test positif.
- 10,8 % de ceux présentant un test fortement positif (++).

EN CONCLUSION :

Le test de Munk-Andersen pourrait avoir une valeur pronostique d'ensemble quant à la nécessité d'une exsanguino-transfusion, surtout en cas de forte positivité.

Il peut permettre d'accentuer les efforts de surveillance de l'enfant, mais ne doit pas intervenir dans la décision d'exsanguino-transfusion qui reste liée essentiellement selon les critères classiques au taux de bilirubinémie, puisque le pourcentage d'enfants ayant un Munk-Andersen positif et ne nécessitant pas d'exsanguino-transfusion est encore de 90 %.

CONCLUSIONS

La maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité ABO demeure en bien des points mystérieuse, en particulier dans son diagnostic biologique.

Bien que moins préoccupante que la maladie hémolytique Rh, elle fait redouter le même risque d'ictère nucléaire et impose une surveillance particulière de tout enfant A ou B né de mère O.

Le souci de trouver un test diagnostique et pronostique de cette maladie a amené Munk-Andersen à proposer en 1956 une épreuve de "conglutination directe" des hématies du nouveau-né en milieu macromoléculaire.

Le Service de la maladie hémolytique du nouveau-né du Centre de Transfusion Sanguine de Paris utilisant ce test depuis plus de dix ans, il nous a été suggéré d'analyser les 841 observations colligées par ce Service au cours de l'année 1964.

Nous avons donc étudié, sur le plan clinique et biologique, 677 enfants de groupe A et 164 enfants de groupe B, et réalisé un examen sérologique chez 347 mères. Les 252 exsanguino-transfusions pratiquées ont toujours été décidées selon les mêmes critères par la même équipe de médecins.

Pour l'ensemble des 841 enfants, nous avons trouvé 76,6 % de tests de Munk-Andersen positifs également répartis chez les enfants A et B. L'étude du sexe, du groupe Rh, du mois de naissance de l'enfant n'a révélé aucun rapport significatif avec le test de Munk-Andersen. L'analyse du poids de 675 enfants a permis de constater une proportion très importante de tests négatifs chez les enfants prématurés. Enfin, l'étude détaillée des corrélations du test de Munk-Andersen avec les éléments cliniques de la maladie hémolytique ABO : ictère, anémie, rate, exsanguino-transfusion, et avec la sérologie maternelle : anticorps immuns, hémolysines, a permis d'apprécier la valeur diagnostique et pronostique de ce test.

Sur le plan diagnostique le test de Munk-Andersen nous a paru statistiquement valable.

Le parallélisme apparaît évident entre la positivité de ce test et l'intensité de la maladie hémolytique ABO dans toutes les corrélations étudiées.

L'observation systématique d'un lot important de nouveau-nés incompatibles, n'ayant pas présenté d'ictère, mais dont beaucoup avaient un test de Munk-Andersen positif, suggère la possibilité d'une maladie infraclinique.

L'étude d'une série témoin d'enfants anictériques compatibles avec leurs mères, ayant tous un test de Munk-Andersen négatif, vient prouver qu'il ne peut y avoir de test de Munk-Andersen positif en l'absence d'une incompatibilité ABO.

Enfin, l'existence d'un certain nombre de tests négatifs chez des enfants incompatibles, présentant un ictère précoce ou intense, imposant parfois une exsanguino-transfusion, peut s'expliquer soit par une autre cause d'ictère néo-natal, soit par la prématurité de l'enfant et la variation du pouvoir antigénique des érythrocytes.

Le test de Munk-Andersen possède également, surtout lorsqu'il est fortement positif, une valeur pronostique d'ensemble du risque d'exsanguino-transfusion, apprécié à partir de nos observations et du nombre global d'enfants A ou B de mère O, nés dans la région parisienne au cours de l'année 1964.

Il doit permettre d'accentuer les efforts de surveillance de l'enfant, mais ne doit pas intervenir dans la décision d'exsanguino-transfusion qui reste liée, selon les critères classiques, au taux de bilirubinémie.

Vu le Doyen honoraire
Administrateur provisoire :

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de PARIS

J. ROCHE

Vu le Président :

R. ANDRE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AMES A.C. et LLOYD R.S.
A scheme for the ante-natal prediction of ABO hemolytic disease of the new-born.
Vox Sang. 1964, 9, 712.
- 2 - ANDRE R., DREYFUS B., SALMON Ch. et MALASSENET R.
Les donneurs universels dangereux. Recherches sur les causes d'immunisation contre l'antigène A.
Rev. Hémat., 1952, 7, 604.
- 3 - BOREAU Th., DAVID G. et ANDRE R.
Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie hémolytique par incompatibilité OAB.
Transfusion 1958, 1, 1.
- 4 - CRAWFORD H., CUTBUSH M. et MOLLISON Ph.
Hemolytic disease of the new-born due to anti-A.
Blood, 1953, 8, 620.
- 5 - DAVID G. et INGRAND F.
Valeur du test de MUNK-ANDERSEN dans le diagnostic sérologique de la maladie hémolytique néo-natale par incompatibilité OAB.
Presse Méd., 1958, 66, 28.
- 6 - DAVID G., PINON F., LACOMME M. et ANDRE R.
Sur l'augmentation de fréquence des ictères intenses du nouveau-né indépendants d'une incompatibilité sanguine foeto-maternelle.
Bull. Acad. Nat. Med., 1965, 149, 11.
- 7 - DUCOS J., OHAYON E., MARTY Y. et BIERME S.
Présence d'un anticorps agglutinant les hématies de cordon dans le sang des femmes ayant donné naissance à un enfant atteint de maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité ABO.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1966, 6, 3.
- 8 - ETUDES et CONJONCTURES
1966 - 1.

- 9 - GUIMBRETIERE J.
Maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité ABO -
Valeur diagnostique des examens biologiques chez l'enfant.
Transfusion, 1964, 7, 2.
- 10 - KOURTEVA B., DOITCHINOVA N. et CHINKOV D.
Valeur des examens immunologiques dans la maladie hémolytique
du nouveau-né par incompatibilité ABO.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1968, 8, 892.
- 11 - LACOMME M. et BOREAU Th.
La maladie hémolytique par incompatibilité OAB.
E.M.C. Obst., 1965, 5068 B10, 5.
- 12 - LEWI S.
La maladie hémolytique ABO - Cadre norologique.
Presse Méd., 1960, 68, 8.
- 13 - LEWI S.
Pathogénie de la maladie hémolytique du nouveau-né - Etude
critique.
Transfusion, 1966, 9, 3.
- 14 - MOLLISSON P.L.
Blood transfusion in clinical medecine.
Blackwell scientific publications. Oxford 1967.
- 15 - MOULINIER J.
Les trois pièges de la maladie hémolytique néo-natale ABO.
Arch. Franç. Pédiat., 1963, 20, 1.
- 16 - MUNK-ANDERSEN G.
A dextran serum medium for the demonstration of incomplete
anti-A and anti-B.
Acta Path. Microbiol. Scandin., 1956, 38, 259.
- 17 - MUNK-ANDERSEN G.
Demonstration of incomplete ABO - antibody with special refe-
rence to its passage through the placenta.
Acta Path. Microbiol. Scandin. 1956, 39, 407 et 1957, 40, 453.
- 18 - MUNK-ANDERSEN G.
Further experiences with a direct conglutination test for de-
monstrating in vivo sensitization of red cells of the new-
born with ABO - antibody.
Acta Path. Microbiol. Scandin., 1958, 42, 33.

- 19 - PINON F.
A propos de la maladie hémolytique par incompatibilité foeto-maternelle ABO.
Maternité, 1962, 11, 3.
- 20 - POLLEY M.J., MOLLISON P.L., ROSE J. et WALKER W.
A simple serological test for antibodies causing ABO - hemolytic disease of the newborn.
Lancet, 1965, 6, 291.
- 21 - RACE R.R. et SANGER R.
Blood groups in man.
Blackwell scientific publications - Oxford 1968.
- 22 - ROSENFELD R.E.
A-B hemolytic disease of the newborn. Analysis of 1480 cord blood specimens, with special reference to the direct anti-globin test and the group O mother.
Blood, 1955, 10, 17.
- 23 - RUFFIE J., DUCOS J., BIERME R., OHAYON E. et MARTY Y.
Nouveaux aspects de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité foeto-maternelle ABO.
Rev. Med. Toulouse, 1967, 3, 7.
- 24 - SCHELLONG G.
Über den Einfluss mütterlicher Antikörper des ABO - systems auf Reticulocytenzahl und serumbilirubin bei Frühgeborenen.
Commun. 10 th. cong. int. Soc. Blood Transf. Stockholm 1964.
- 25 - TOVEY G.H., LOCKYER J.W., BLADES A.N., et FLAVELL H.C.G.
Antenatal prediction of ABO hemolytic disease.
Brit. J. Haemat., 1962, 8, 251.

